

Die Schlafzyklen des EEG im natürlichen Nachtschlaf und unter dem Einfluß von Mepiprazol

Ildikó Schwab

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0075

Aus der Abteilung für psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik
(Leitung: Prof. Dr. J. Kugler)
der Psychiatrischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

Die Schlafzyklen des EEG im natürlichen Nachtschlaf
und unter dem Einfluß von Mepiprazol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ildikó Schwab
aus München

München 1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippius
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Oktober 1977

M e i n e m M a n n

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Problem	5
II. Methode	6
1. Technik	7
2. Auswertung	11
III. Material	15
IV. Beobachtungen	16
1. Gesamtschlafdauer	16
2. Dauer der Schlafzyklen	16
3. Anteile von Non-REM und REM	20
4. Anteile der einzelnen Schlafstadien	27
5. Einschlafzeit	27
6. Dauer der Wachperioden und Weckreaktionen	34
7. Besondere Grapho-Elemente	34
8. Vigilanz-Index	34
9. Dosis-Wirkungsbeziehung	36
V. Diskussion	43
VI. Zusammenfassung	46
VII. Literatur	48

I. PROBLEM

Von der Substanz Mepiprazol ist nach bisher vorliegenden Berichten ein sedierender oder hypnotischer Effekt zu erwarten.

Nach Gabe der radioaktiv markierten Substanz per os erschien sehr schnell Radioaktivität im Blut. Die Resorptions-Halbwertszeit nach Gabe per os lag zwischen 1 und 2 Stunden, die höchste Konzentration wurde zwischen 3 und 4 Stunden gemessen (LÜCKER, 1970, 1971). Nennenswerte Nebenwirkungen auf den Kreislauf konnten nicht festgestellt werden (KAUMEIER und LÜCKER, 1971). Bei Untersuchungen mit 10 mg in Tropflösung per os an drei Versuchspersonen konnten nach 30 Minuten Schläfrigkeiterscheinungen ohne Beeinträchtigung von psychoexperimentellen Testbefunden festgestellt werden (RENNEKAMP und LÜCKER, 1971).

Nachtschlafuntersuchungen an drei gesunden Versuchspersonen mit 5 mg Mepiprazol zeigten eine unbedeutende Reduktion der Anteile des paradoxen Schlafes zu Beginn der Nacht; ein bemerkenswerter Einfluß auf motorische Aktivität, Wachperioden und die Gesamtdauer der Schlafstadien 3 und 4 war nicht feststellbar gewesen (OSWALD und LEWIS, 1972).

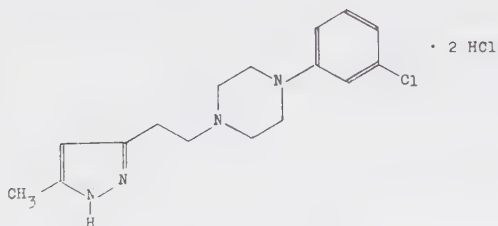


Abb. 1: Strukturformel von Mepiprazol (EMD 16-923)
(Bichlorhydrat von 1-(3-chlorphenyl)-4-(2-[5-methyl-3-pyrazolyl]äthyl)piperazin)

Es schien daher gerechtfertigt, den Einfluß von Mepiprazol in zwei unterschiedlichen Dosen (von 5 und 10 mg) bei einer größeren Anzahl von Versuchspersonen durch Nachtschlaf-Untersuchungen systematisch zu prüfen.

II. METHODE

Es wurde an acht gesunden, freiwilligen Versuchspersonen ein Doppelblindversuch durchgeführt. Jede der Versuchspersonen verbrachte fünf aufeinanderfolgende Nächte im Laboratorium und wurde dabei polygraphisch während der ganzen Nacht überwacht. An den ersten drei Abenden erhielten die Versuchspersonen 60 Minuten vor dem Zubettgehen je ein Dragee Placebo und an den zwei folgenden Abenden, ebenfalls 60 Minuten vor dem Zubettgehen, je ein Dragee Mepiprazol. Dabei erfolgte eine Aufteilung:

4 Versuchspersonen erhielten jeweils 5 mg des Wirkstoffes,
4 andere jeweils 10 mg (Tab. 1).

VP-Nr.	Sign.	Alter	Beginn der Untersuchung	Placebo			Wirkstoff	
				in der	1.	2.	3.	in der
								4. 5. Nacht
1	KU. Wo.	21 a	7.12.71					10 mg 10 mg
2	LE. Ma.	24 a	15.12.71					5 mg 5 mg
3	SCHÖ. Ru.	22 a	25.12.71					5 mg 5 mg
4	LA. Mi.	25 a	3. 1.72					10 mg 10 mg
5	SE. Ja.	21 a	12. 1.72					5 mg 5 mg
6	OC. Re.	26 a	19. 1.72					10 mg 10 mg
7	KÖ. He.	35 a	9. 5.72					10 mg 10 mg
8	ZW. Al.	29 a	31. 5.72					5 mg 5 mg

Tab. 1: Übersicht über die Versuchspersonen und die Wirkstoffanwendung

1. Technik

Die polygraphischen Ableitungen erfolgten mit einem 16-kanaligen EEG-Gerät, Fabrikat SCHWARZER (Abb. 2).

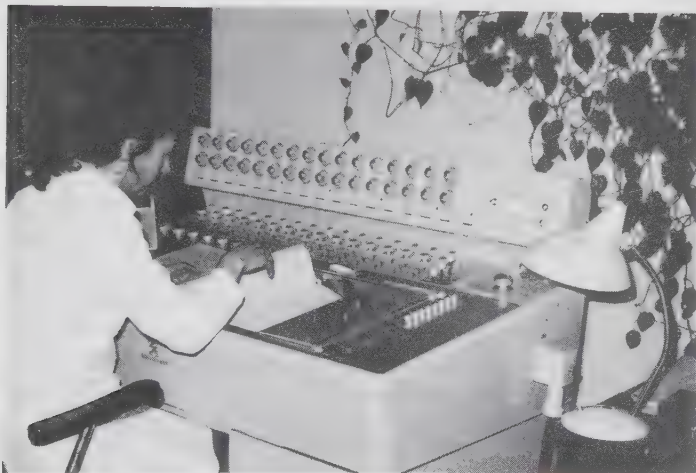


Abb. 2: EEG-Gerät mit Versuchsleiter während einer Ableitung

Dabei wurde das EEG von zwei paramedianen, bipolaren Längsreihen auf acht Kanälen registriert. Simultan erfolgte die Aufzeichnung des Okulogramms (zum Erfassen der raschen und langsamen Augenbewegungen; Elektroden am äußeren Lidwinkel) auf einem Kanal, des EMG von einem Masseter und vom Kinn auf zwei Kanälen, des Mechanogramms (Mikrovibrationen; PHILIPS-Erschütterungsmesser) auf einem Kanal, des EKG (zum Bestimmen der Pulsfrequenz) und der Atmung (Pneumo-Tachogramm) auf je einem Kanal. Bei mehreren Versuchspersonen wurde auch die Körpertemperatur rektal gemessen (IVAC-Digitaltemperaturmeßgerät) und vom Versuchsleiter nach Änderungen von mindestens $0,1^{\circ}$ Celsius in die Registrierblätter eingetragen.

Es wurde mit Papiervorschubgeschwindigkeit von 15 mm/sec registriert (Abb. 3a - b).

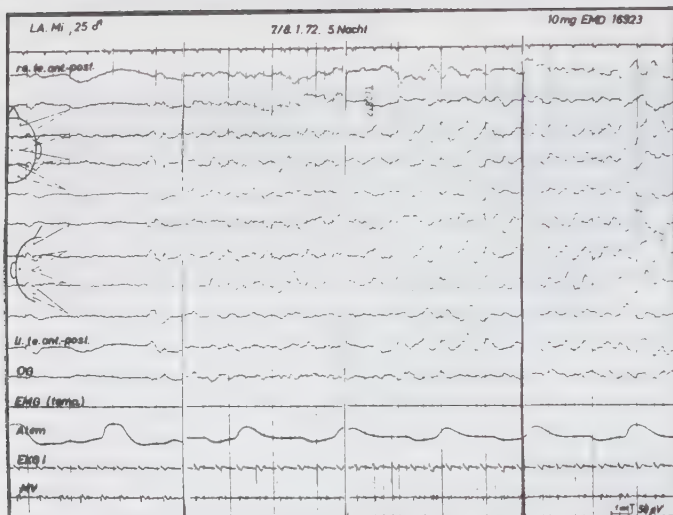


Abb. 3a: Ausschnitte aus der Registrierkurve von VP 4/V

Linker Bildteil: Im EEG niedrige, langsame und rasche Aktivität mit einzelnen K-Komplexen und angedeuteten Sigma-Spindeln (B_2/C_0 = beginnendes Stadium II); keine Augenbewegungen, keine elektromyographische Aktivität, langsame Atmung, Sinusrhythmus im EKG.

Mittlerer und rechter Bildteil: Im EEG höhere, langsame Aktivität mit niedriger, überlagernder, spindeliger, rascher Sigma-Aktivität (D_0 = Stadium III); keine Augenbewegungen, keine elektromyographische Aktivität, langsame Atmung, unveränderter Sinusrhythmus im EKG.

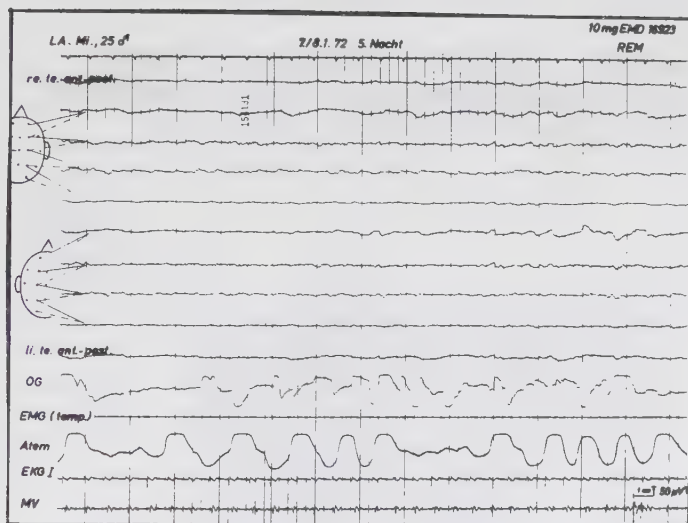


Abb. 3b: Ausschnitte aus der Registrierkurve von VP 4/V

REM-Periode mit Gemisch aus niedriger, langsamer und rascher Tätigkeit im EEG und unregelmäßigen Folgen von raschen Augenbewegungen. Keine elektromyographische Aktivität, unregelmäßige, rasche und tiefe Atmung, relativ rasche Pulsfrequenz.

Die Versuchspersonen schliefen in einem abgedunkelten, faradisch abgeschirmten Raum mit ausreichender Belüftung, der zur Vermeidung akustischer Störeinflüsse des Registriergerätes durch einen schweren Vorhang von der Meßkabine getrennt war.

Die mit Kollodium fixierten Klebeelektroden an langen, flexiblen Kabeln gewährleisteten ausreichende Bewegungsfreiheit der Versuchspersonen während des Schlafes.



Abb. 4: Versuchsperson mit bereits angeklebten Elektroden vor Beginn der Ableitung

2. Auswertung

Bei der Auswertung der Kurven wurden die Schlafstadien in Übereinstimmung mit den üblichen Kriterien (RECHTSCHAFFEN und Kales, 1968 bzw. KUGLER, 1966) bestimmt (Tab. 2).

Rechtschaffen		Verhalten		Kugler	EEG-Muster	
					Führendes Kennzeichen	Reaktion
NON - REM	W	Wachheit		A ₀	α okz., Normvariante	Vis. Block-Reaktion (VBR)
	I	A	1	A ₁ A ₂	α -Diffusion α niedrig, spärlich langsam, $\downarrow$ niedrig	VBR verringert VBR paradox
		B	2a 2b 2c very slight sleep	B ₀ B ₁ B ₂	$\downarrow$ niedrig α vereinzelt $\downarrow$ niedrig - mittelhoch $\downarrow$ mittelhoch, $\downarrow$ spärlich	VBR fehlt niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.
	II	C	3	C ₀ C ₁ C ₂	$\downarrow$ hoch, 30% d. Zeit, σ $\downarrow$ hoch, 50% d. Zeit, σ $\downarrow$ hoch, langs., kontin.	K-Komplexe
	III	D	4	D ₀ D ₁ D ₂	δ bis 30% d. Zeit δ bis 50% d. Zeit δ bis 80% d. Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivation
	IV	E	5	E ₀ E ₁ E ₂	δ kontinuierlich δ sehr hoch δ sehr hoch u. langsam	keine
				F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine
	REM	V	C	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbeweg.	z.T. keine(B) z.T. Vertex-Wellen
	REM					

Tab. 2: Einteilung der Schlafstadien

Sodann erfolgte die Analyse der übrigen Meßwerte für die Augenbewegungen, das Myogramm und das Mechanogramm mit Indexwerten für alle aufeinanderfolgenden 40 Sekunden-Epochen (10 = 100 % der Epoche, 5 = 50 %, 0 = Fehlen in der gemessenen Epoche; übrige Zwischenwerte analog).

Die Frequenz von Puls und Atmung wurde anhand der Minima und Maxima pro Minute ermittelt, die Temperaturwerte von einigen Versuchspersonen wurden entsprechend den Eintragungen den Registrierblättern entnommen.

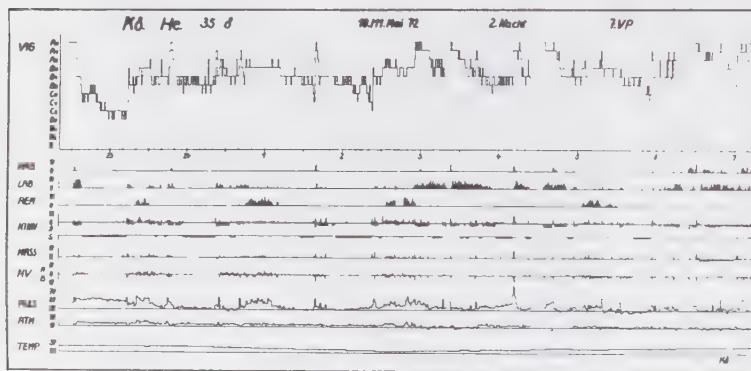


Abb. 5a: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/II (Placebo)

VIG = Vigilo-Somnogramm, RAB = rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, LAB = langsame Augenbewegungen des Wachzustandes, REM = rasche Augenbewegungen kombiniert mit EEG-Stadium A₁, A₂ oder B, KINN = EMG vom M. mentalis, MASS. = EMG vom M. masseter, MV = Mechanogramm, PULS = Herzschlagfrequenz pro Min., ATM. = Atemfrequenz pro Min., TEMP. = Rektaltemperatur in °C.

Die visuell bestimmten Schlafstadien wurden sodann in einem Histogramm als graphische Verlaufsdarstellung (in Form einer Treppenkurve) für alle aufeinanderfolgenden 40 Sekunden-Epochen der ganzen Nacht gezeichnet (Vigilo-Somnogramm), dazu die Indexwerte und übrigen Meßwerte eingetragen und aus diesen Verlaufsdarstellungen die Schlafzyklen, Non-REM-Perioden und REM-Perioden bestimmt (Abb. 5a - d).

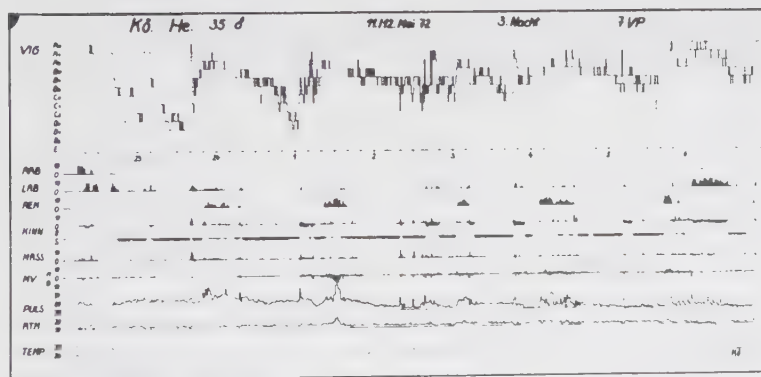


Abb. 5b: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/III (Placebo)

VIG = Vigilo-Somnogramm, RAB = rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, LAB = langsame Augenbewegungen des Wachzustandes, REM = rasche Augenbewegungen kombiniert mit EEG-Stadium A₁, A₂ oder B, KINN = EMG vom M. mentalis, MASS. = EMG vom M. masseter, MV = Mechanogramm, PULS = Herzschlagfrequenz pro Min., ATM. = Atemfrequenz pro Min., TEMP. = Rektaltemperatur in °C.

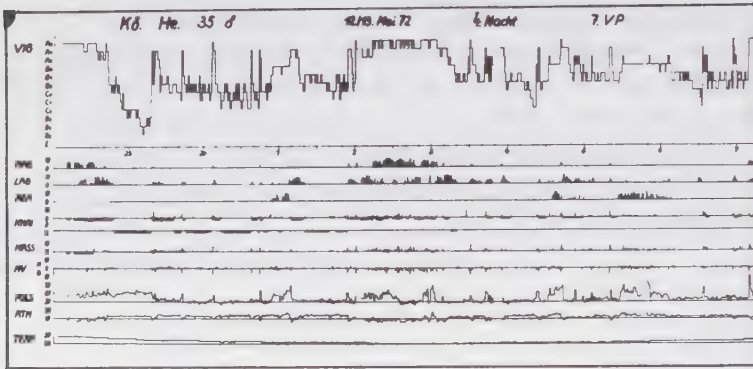


Abb. 5c: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/IV
(10 mg Mepiprazol)

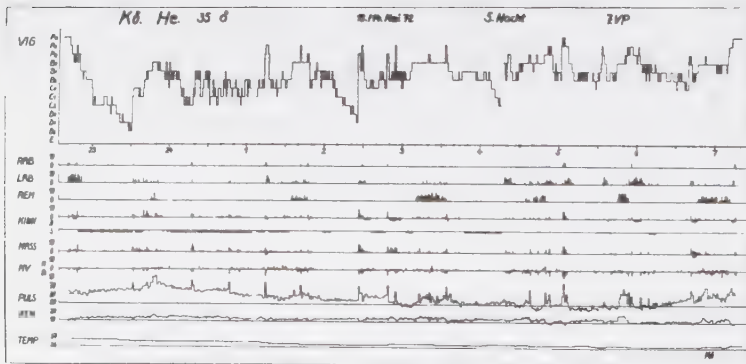


Abb. 5d: Nachtschlaf-Verlaufsdarstellung von VP 7/V
(10 mg Mepiprazol)

Aus den graphischen Verlaufsdarstellungen erfolgte sodann die Bestimmung

1. der Gesamtschlafdauer,
2. der Dauer der einzelnen Schlafzyklen,
3. der Anteile des Non-REM- und des REM-Schlafes,
4. die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer,
5. die Bestimmung der Latenzzeiten bis zum ersten Eintritt bestimmter Schlafstadien;
6. die Bestimmung der Dauer der Weckreaktionen und Wachperioden,
7. die Bestimmung der Häufigkeit besonderer Grapho-Elemente und
8. die Bestimmung der Vigilanz-Indices für die gesamten Nächte bzw. für die 5- bzw. 10 mg-Wirkstoffgruppen.

Bei der endgültigen Auswertung wurde die erste Nacht als Eingewöhnungsnacht nicht berücksichtigt. Es wurden nur die Werte aus der zweiten und dritten Nacht (Placebo) mit denen der vierten und fünften Nacht (5 bzw. 10 mg Wirkstoff) miteinander verglichen.

III. MATERIAL

Zur Auswertung standen insgesamt 40 polygraphische Kurven des gesamten Nachtschlafes (je 5 von einer Versuchsperson) aus der Zeitspanne vom 7.12.71 bis 13.5.72 zur Verfügung.

Bei den Versuchspersonen handelte es sich um männliche Studenten im Alter von 21 bis 35 Jahren.

IV. BEOBACHTUNGEN

Die Analyse der elektroenzephalographischen Muster in den einzelnen Schlafstadien zeigte kein Abweichen vom physiologischen Verhalten. Die Ruhetätigkeit bei allen Versuchspersonen war normal, bei einzelnen Versuchspersonen bestanden altersgemäße Labilitätszeichen. In den Schlafstadien traten die besonderen Formelemente, wie Vertexwellen, Sigma-Spindeln, K-Komplexe und Rho-Serien in physiologischer Verteilung auf.

1. Gesamtschlafdauer

Sie schwankte zwischen dem Minimum von 366 Minuten und dem Maximum von 551 Minuten (Tab. 3a).

Der Gesamt-Mittelwert betrug: 469,23 Minuten ($\sigma = 37,63$),
der Mittelwert für die erste Nacht (Eingewöhnung)

betrug: 456,04,

der Mittelwert für die zweite und dritte Nacht (Placebo)

betrug: 475,78,

der Mittelwert für die vierte und fünfte Nacht (Wirkstoff)

betrug: 475,86 Minuten (Tab. 3b).

Signifikante Unterschiede in der Gesamtschlafdauer sind somit nicht nachweisbar.

2. Dauer der Schlafzyklen

In der Regel bestanden vier oder fünf Schlafzyklen in der üblichen Ablaufsfolge, mit dem längsten Zyklus, bei dem die größte Schlaftiefe erreicht wurde, unmittelbar nach dem Einschlafen (Abb. 6).

Die ersten Schlafzyklen waren im allgemeinen am besten abgrenzbar. Zwischen der mittleren Dauer des ersten Schlafzyklus bestanden Unterschiede zwischen der zweiten

Gesamtschlafdauer							
Nacht Vpn.	1	2	3	4	5	2./3.	4./5.
1	477,9	502,6	523,3	480,2	516,9	513	498,6
2	486	474	486	502	366,3	480	434,2
3	424,8	454,2	460	470,8	477	457,1	473,9
4	460	459,5	518,7	461	472,4	489,1	466,7
5	453	425,4	487,5	461,4	479,9	456,5	470,7
6	481,5	470,7	447,1	510,8	470,8	458,9	490,8
7	460,9	457,9	517,9	483,3	551,2	487,9	517,3
8	404,2	445,6	481,7	432,6	476,7	463,7	454,7
Σ	3648,3	3689,9	3922,2	3802,1	3811,2	3806,2	3806,9
M	456,04	461,24	490,28	475,26	476,4	475,78	475,86
σ	28,62	22,54	28,14	24,79	52,67	20,28	26,06

Tab. 3a

Dauer des Gesamtschlafes

	Wirkstoff	Vpn.	Nächte	Σ	M	σ
1. Nacht Placebo	[5 mg]	4	4	1.768,0	442,0	35,5
	[10 mg]	4	4	1.880,3	456,04	
					470,08	11,2
2./3. Nacht Placebo	[5 mg]	4	8	1.857,3	464,33	10,95
	[10 mg]	4	8	1.948,9	475,78	
					487,23	22,14
4./5. Nacht Wirkstoff	5 mg	4	8	1.833,5	458,38	18,17
	10 mg	4	8	1.973,4	475,86	
					493,35	20,96

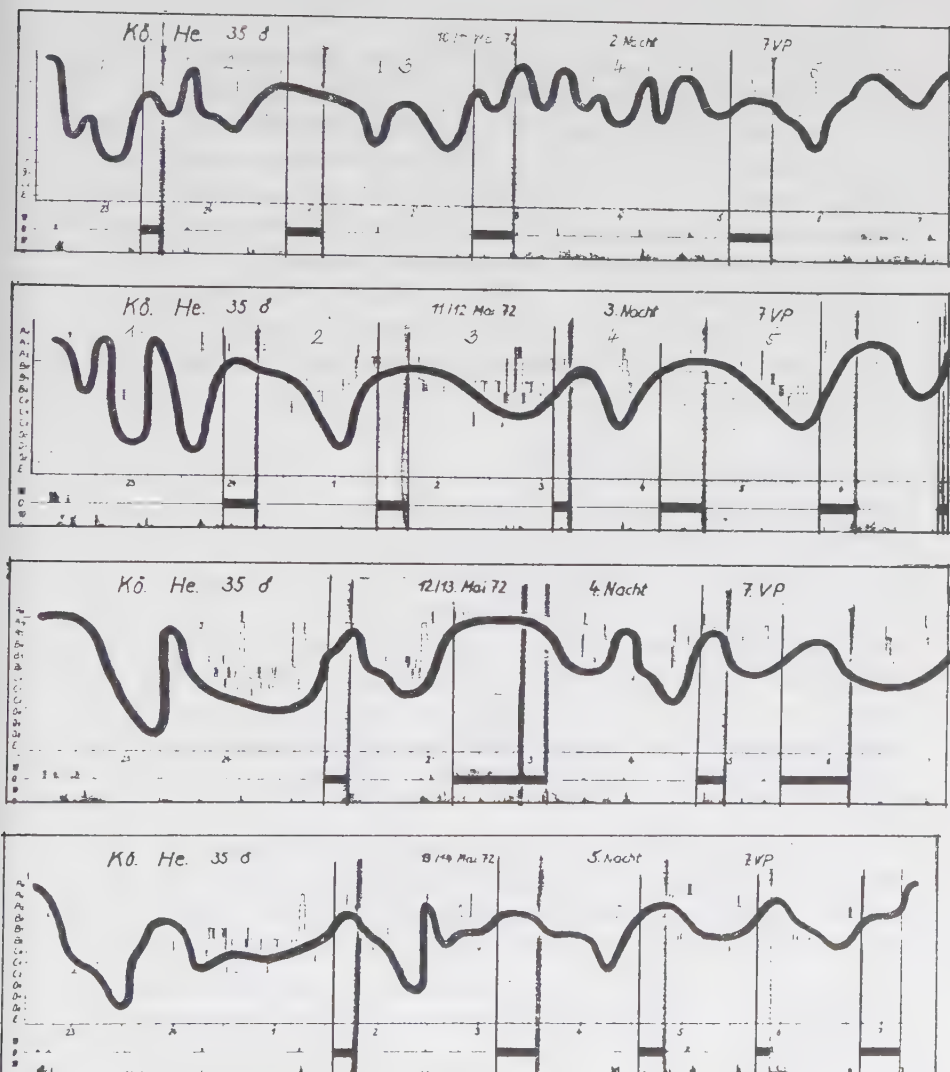


Abb. 6: In stetige Verlaufs-darstellung mit Zykleneinteilung umgeformte Nachtschlaf-Treppenkurven von VP 7/ II, III, IV, V.

und dritten Nacht (nach Placebo) und der vierten und fünften Nacht (nach Wirkstoff; Tab. 4). Bei fünf der acht Versuchspersonen war die Dauer des ersten Schlafzyklus nach Wirkstoff um 21 bis 95 Minuten länger als nach Placebo, bei drei Versuchspersonen dagegen nach Wirkstoff um 7 bis 30 Minuten kürzer als nach Placebo. Im Durchschnitt entsprach das einer Verlängerung der Dauer des ersten Zyklus von etwa 107 auf 125 Minuten. Dieser Unterschied ließ sich zwar statistisch nicht mit Signifikanz auf dem 5 %-Niveau sichern, erscheint uns aber bedeutungsvoll (Tab. 5).

3. Anteile von Non-REM und REM

Die Anteile der REM-Perioden an der Gesamtschlafdauer betrugen in der zweiten und dritten Nacht (nach Placebo) 26 % und waren in der vierten und fünften Nacht (nach Wirkstoff) bei fünf Personen kürzer (max. 4,6 %), bei drei Personen um nahezu 2 % länger. Das entspricht im Durchschnitt einer Abnahme von 26 auf 24,7 % (Tab. 6). Nach 5 mg waren die REM-Perioden wesentlich kürzer als nach 10 mg (Tab. 7). Das scheint aber auf individuellen Unterschieden des Ausgangsverhaltens zu beruhen.

Auch nach den ersten Schlafzyklen waren die ersten REM-Perioden im Mittel nach Wirkstoff kürzer als nach Placebo (Tab. 8); auch hier waren die REM-Perioden nach 5 mg beträchtlich kürzer als der Mittelwert der beiden Wirkstoffnächte; die REM-Perioden nach 10 mg waren dagegen länger als der Mittelwert der vierten und fünften Nacht (Tab. 9).

Dauer des 1. Schlafzyklus

Nacht	1.		2./3.		4./5.	
Vp.Nr.	in Min.	in %	in Min.	in %	in Min.	in %
1	138,0	28,9	128,7	25,0	121,1	24,2
2	243,0	50,0	85,0	19,8	132,6	27,0
3	128,3	30,2	80,7	17,6	101,7	21,4
4	131,4	28,6	81,6	16,6	108,6	23,2
5	171,0	37,7	106,3	23,2	127,8	27,2
6	184,4	38,3	131,6	57,4	118,45	48,4
7	170,5	37,0	94,7	19,4	189,7	36,6
8	125,7	31,1	132,5	28,3	102,5	22,6
Σ	1292,3	281,8	841,1	205,6	1002,4	280,6
M	161,5	35,2	105,1	25,7	125,3	28,8
σ	40	7,2	22,9	13,5	28,3	9,2

Tab. 4

Dauer des 1. Zyklus

Wirkstoff	Vpn.	Nächte	Σ	M	σ
[5 mg]	4	4	668,0	167,0	54,67
[10 mg]	4	4	624,3	161,54	25,47
[5 mg]	4	8	404,5	101,13	23,72
[10 mg]	4	8	436,6	105,14	24,86
5 mg	4	8	464,6	116,15	16,34
10 mg	4	8	537,85	125,3	37,22
				134,46	

1. Nacht
Placebo

2./3. Nacht
Placebo

4./5. Nacht
Wirkstoff

Dauer der REM-Perioden

Nacht	1.		2./3.		4./5.	
Vp.Nr.	in Min.	in %	in Min.	in %	in Min.	in %
1	134,9	28,22	149,7	29,2	126,3	25,3
2	81	16,66	104,8	21,8	82,2	18,9
3	97,2	22,88	96,5	21,1	111	23,4
4	95,7	20,8	162,8	33,3	164,2	35,2
5	111	24,5	134,2	29,4	128,8	26,9
6	127,3	26,43	127,2	27,75	123,05	25,08
7	107,4	23,3	101	20,7	114,3	22,4
8	82,8	20,48	115,3	24,9	91,9	20,3
Σ	837,3	183,3	991,5	208,15	966,74	194,48
M	104,7	22,9	123,9	26,02	117,7	24,69
σ	19,5	3,6	23,93	4,62	24,99	5,0

Tab. 6

Dauer der REM-Perioden

	Wirkstoff	Vpn.	Nächte	Σ	M	$\bar{G}$
1. Nacht Placebo	[5 mg]	4	4	372,0	93,0 104,7	14,0
	[10 mg]	4	4	465,8	116,3	18,0
	[5 mg]	4	8	450,8	112,7 123,94	16,27
2./3. Nacht Placebo	[10 mg]	4	8	540,7	135,18	27,11
	5 mg	4	8	413,9	103,48 117,72	20,69
4./5. Nacht Wirkstoff	10 mg	4	8	527,85	131,96	22,08

Dauer der REM-Perioden des 1. Zyklus

Nacht	1.		2./3.		4./5.	
Vp.Nr.	in Min.	in %	in Min.	in %	in Min.	in %
1	50	36,23	10,8	8,4	12,8	10,5
2	18	7,40	9,25	10,9	6,3	4,8
3	17,1	13,32	13,60	16,85	13,15	12,9
4	25,7	19,55	10,45	12,8	24,70	22,7
5	6,0	3,50	21,3	20	6,30	8,65
6	38,0	20,60	24,4	21,37	13,85	11,70
7	36,3	21,29	18,95	20	16,20	8,5
8	17,1	13,60	15,25	11,5	12,70	12,4
Σ	208,2	135,5	124	121,8	105,98	92,2
M	26	16,9	15,5	15,2	13,25	11,5
σ	14,4	10,1	5,54	4,9	5,82	5,2

Tab. 8

Dauer der REM-Perioden des 1. Zyklus

	Wirkstoff	Vpn.	Nächte	Σ	M	σ
1. Nacht Placebo	[5 mg]	4	4	58,2	14,6	5,7
	[10 mg]	4	4	150	26,0	
					37,5	9,95
					14,9	5,0
2./3. Nacht Placebo	[5 mg]	4	8	59,4	15,5	
	[10 mg]	4	8	64,6	16,2	6,8
					9,61	5,4
					13,26	
4./5. Nacht Placebo	5 mg	4	8	38,45	16,9	5,4
	10 mg	4	8	67,6		

4. Anteile der einzelnen Schlafstadien

Die Anteile der Stadien 2, 3 und 4 (leichter, mittlerer und tiefer Schlaf) waren nach Wirkstoff im allgemeinen um 2 - 4 % größer als nach Placebo (Tab. 10 und Abb. 7). Kompensatorisch kam es zu einer Verkürzung der Einschlaf-Stadien um etwa 5 % (Tab. 11).

Die Wachperioden dauerten nach Wirkstoff etwas länger als nach Placebo, die Unterschiede waren aber gering und uneinheitlich (Tab. 12).

5. Einschlafzeit

Die Zeit in Minuten, die vom Beginn der Ableitung bis zum Eintritt aller einzelnen Schlafstadien verstrich, wurde als Einschlafzeit bezeichnet und in Minuten gemessen (Tab. 13).

Wenn im ersten Schlafzyklus ein tiefes Schlafstadium nicht erreicht wurde, jedoch in einem der nächsten Schlafzyklen, dann wurde die Gesamtdauer des ersten Zyklus zur Einschlafzeit des zweiten oder nachfolgenden Zyklus gezählt. Wenn ein tiefes Schlafstadium in einer Nacht überhaupt nicht auftrat, wurde die Einschlafzeit der Menge des Gesamtschlafes gleichgesetzt.

Errechnet man aus den Einschlafzeiten aller einzelnen EEG-Stadien und deren Unterteilung einen Durchschnittswert, dann ergibt sich für die erste Nacht eine Indexzahl für das Einschlafen von ca. 60 Minuten, für die zweite und dritte Nacht von ca. 75 Minuten (nach Placebo) und für die vierte und fünfte Nacht (Wirkstoff) von rund 40 Minuten (39,24 Minuten; Tab. 13).

Prozentuale Anteile der Stadien

Vig.	Vp	Nacht	W		1			2, 3, 4			
			1.	2./3.	4./5.	1.	2./3.	4./5.	1.	2./3.	4./5.
	1		33,7	10,9	10,65	42,7	49,75	55,7	23,6	13,12	11,22
	2		11,4	7,2	7,15	43	36,5	36,7	45,5	18,77	18,72
	3		13,6	5,3	7,3	19	41,2	35,35	67,4	17,82	19,12
	4		9,47	2,3	6,65	37,38	51,9	39,6	53,14	15,08	17,92
	5		6,5	3,7	4	38,9	46,45	44,75	54,6	16,62	17,08
	6		10,6	8,85	8,5	16,8	29,8	24,6	72,4	20,45	22,3
	7		11,4	11,6	15,45	54,3	57,7	39,05	34,3	15,35	15,17
	8		6,7	5,35	4,05	26,4	38,5	32,9	66,8	18,72	21,02

Legende zu Abbildung 7:

Graphische Darstellung der prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien bei den Versuchspersonen 1 - 8 an der gesamten Ableitungsdauer einer Nacht.



= Mittelwert der zweiten und dritten Nacht
(Placebo)



= Mittelwert der vierten und fünften Nacht
(Wirkstoff)

- W = Stadium W, Wachheit
- 1 = Stadium 1 (Schläfrigkeit)
- 2 = Stadium 2 (leichter Schlaf)
- 3 = Stadium 3 (mittlerer Schlaf)
- 4 = Stadium 4 (tiefer Schlaf)

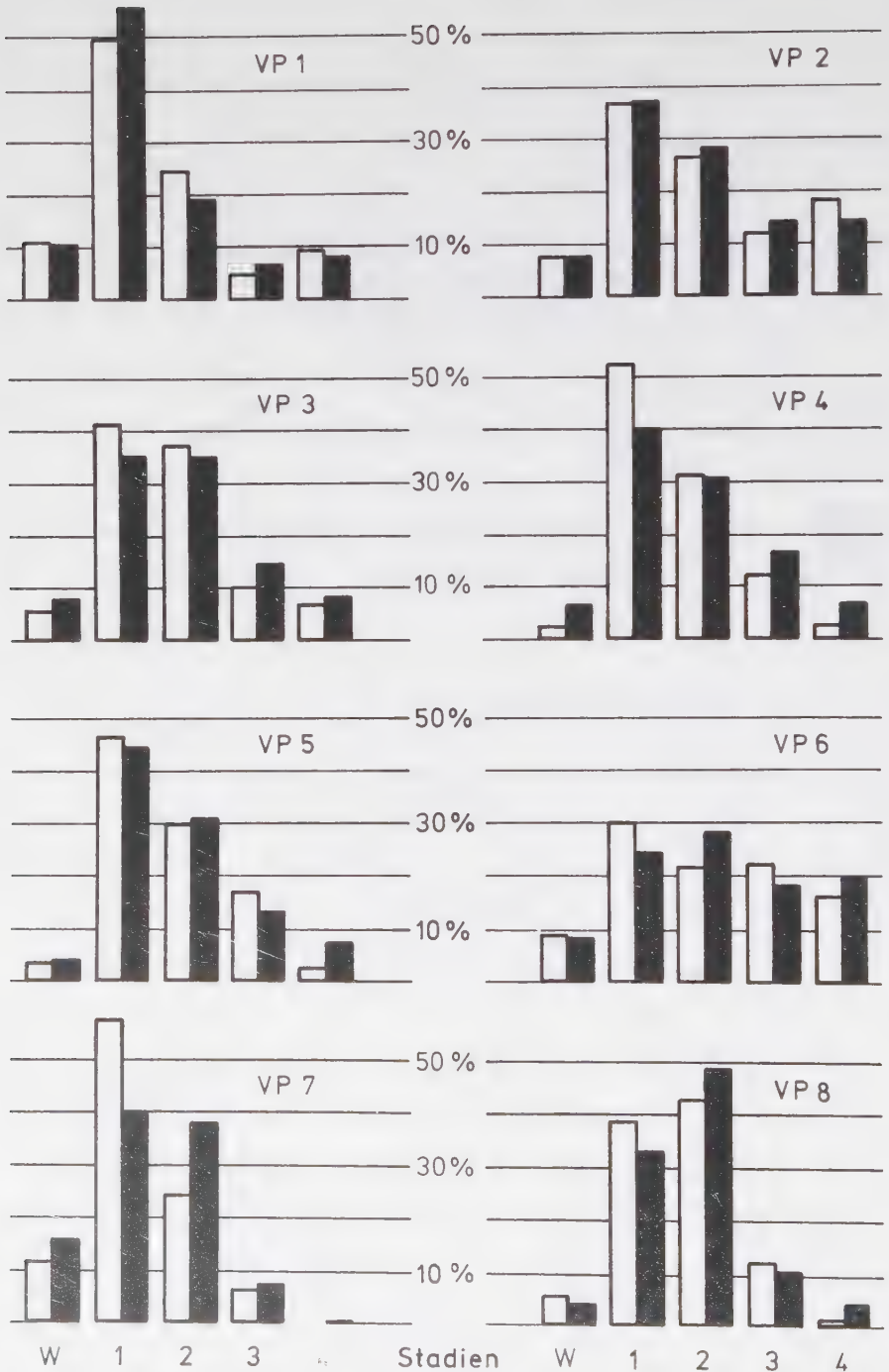


Abb. 7: Prozentuale Anteile der Schlafstadien

Prozentuale Anteile der Stadien (M)

Vig.	W			1			2, 3, 4		
	1.	2./3.	4./5.	1.	2./3.	4./5.	1.	2./3.	4./5.
Nacht vp									
5 mg	9,55	5,39	5,63	31,82	40,68	37,43	58,57	53,94	56,95
10 mg	16,29	8,41	10,31	37,79	47,29	39,74	45,86	44,16	49,95
M	12,92	6,8	7,97	34,81	43,98	38,5	52,21	49,89	53,3
Σ 5 mg	38,2	21,55	22,5	127,3	162,7	149,7	234,3	215,75	227,8
Σ ₁₀ mg	65,17	33,65	41,25	151,18	189,15	158,95	183,45	176,65	199,8
6 5 mg	3,52	1,43	1,85	11,09	4,31	5,13	10,52	13,41	13,45
6 10 mg	11,63	4,24	3,8	15,68	12,13	12,71	21,5	10,2	11,48
Σ	103,37	55,2	63,75	278,48	351,85	308,65	417,75	392,40	427,6

Prozentuale Anteile der Stadien

Vig.	W	1		2		3		4		
		2./3.	4./5.	2./3.	4./5.	2./3.	4./5.	2./3.	4./5.	
Nacht	2./3.	4./5.	2./3.	4./5.	2./3.	4./5.	2./3.	4./5.		
Vp										
1	10,9	10,65	49,75	55,7	24,5	19,1	5,05	6,45	9,8	8,1
2	7,2	7,15	36,5	36,7	26,4	28,1	11,9	14,05	18	14
3	5,3	7,3	41,2	35,35	36,9	34,8	9,8	14,6	6,75	7,95
4	2,3	6,65	51,9	39,6	31,13	30,75	11,8	16,3	2,3	6,7
5	3,7	4	46,45	44,75	30,1	30,75	17,05	12,9	2,7	7,6
6	8,85	8,5	29,8	24,6	22,05	28,7	22,75	18,4	16,55	19,8
7	11,6	15,45	57,7	39,05	24,25	37,95	6,45	7,25	-	0,3
8	5,35	4,05	38,5	32,9	42,9	48,45	12	10,4	1,25	4,2
Σ	55,1	63,75	351,8	308,5	238,1	258,4	96,6	100,2	57,75	68,6
M	6,8	7,97	43,98	38,5	29,7	32,3	12,0	12,5	8,19	8,5
G	3,7	3,73	9,1	9,0	7,1	8,5	5,6	4,2	6,8	5,9

Einschlafzeiten

Wirkstoff	Vpn.	Nächte	Σ	M	σ
[5 mg]	4	4	316,6	63,32 <u>60,75</u>	62,20
[10 mg]	4	4	290,85	58,17	
[5 mg]	4	8	232,25	46,45 <u>50,74</u> 55,02	76,73
[10 mg]	4	8	275,1		
5 mg	4	8	172,6	34,52 <u>37,36</u>	60,36
10 mg	4	8	200,95	40,19	74,30

1. Nacht
Placebo

2./3. Nacht
Placebo

4./5. Nacht
Wirkstoff

Somit ergibt sich im Durchschnitt eine Verkürzung der mittleren Einschlafzeiten nach Wirkstoff. Dabei sind die Einschlafzeiten nach 5 mg zwar kürzer als nach 10 mg (Tab. 13). Es waren aber auch in den Placebo-Nächten die Einschlafzeiten der Versuchspersonen, die später 5 mg Wirkstoff erhielten, kürzer als die der Versuchspersonen, die später 10 mg erhielten. Das weist auf den zusätzlichen Einfluß anderer Faktoren hin.

6. Die Dauer der Wachperioden und Weckreaktionen

Diese Dauer ist praktisch identisch mit der Bestimmung der zeitlichen Anteile der W-Stadien an der Gesamtschlafdauer. Sie ist nach Wirkstoff etwas länger als nach Placebo, jedoch nicht signifikant (Tab. 10).

7. Besondere Grapho-Elemente

Die Häufigkeit und Verteilung der besonderen Grapho-Elemente zeigte keine besonderen Unterschiede. Die Häufigkeit entsprach den Unterschieden der Häufigkeit der einzelnen Schlafstadien. Als formelle Besonderheit, die allerdings noch nicht numerisch erfaßt wurde, waren häufigere Variationen im ersten Schlafzyklus nach Placebo feststellbar als nach Wirkstoff. Der Wirkstoff scheint somit zu einem Ausgleich von stärkeren Schwankungen zumindest im ersten Schlafzyklus beizutragen.

8. Vigilanz-Index

Die Berechnung der Vigilanz-Indices erfolgt, indem die Schlafstadien-Bezeichnungen A_0 - E entsprechend ihrer Tiefe mit den Kennzahlen 1 - 13 versehen werden. Sodann werden die Anteile der einzelnen Schlafstadien mit der Häufigkeit ihres Bestandes (der Anteil der Epochen, in denen sie vorkamen) multipliziert, die Resultate addiert

Vigilanz-Index für die gesamte Nacht

Vp Nacht	Σ	M	abs. Zahl	Index	Vp Nacht	Σ	M	abs. Zahl	Index
1.	1 3249	249,92	751	4,33	5.	1 4280	329,23	683	6,27
	2 4170	320,77	728	5,73		2 3792	291,69	591	6,42
	3 4112	316,31	759	5,42		3 3899	299,92	672	5,80
	4 3226	248,15	582	5,54		4 4227	325,15	701	6,03
	5 3831	294,69	719	5,33		5 4735	364,23	687	6,48
2.	1 3770	290	669	5,64	6.	1 4890	376,15	641	7,62
	2 4932	379,38	737	6,69		2 4704	361,85	685	6,87
	3 4676	359,69	666	7,02		3 4407	339	604	7,30
	4 4496	345,85	694	6,48		4 4912	377,85	732	6,71
	5 4683	360,23	674	6,95		5 5342	410,92	672	7,95
3.	1 3785	291,15	589	6,43	7.	1 5996	307,38	747	5,35
	2 3672	282,46	647	5,68		2 3289	253	714	4,61
	3 4373	336,38	685	6,38		3 3720	286,15	726	5,12
	4 4619	335,31	725	6,37		4 3824	294,15	816	4,69
	5 4831	371,62	763	6,33		5 4099	315,31	742	5,52
4.	1 3528	271,38	634	5,56	8.	1 3372	259,38	566	5,96
	2 3628	279,08	660	5,50		2 3923	301,77	604	6,50
	3 4085	314,23	724	5,64		3 3723	286,38	699	5,33
	4 4293	330,23	651	5,59		4 4428	340,62	705	6,28
	5 4149	319,15	711	5,84		5 4185	321,92	676	6,19

Mittelwerte

Nächte Vp	1.	2/3.	4/5.	M
5 mg - Vp	6,08	6,23	6,39	6,23
10 mg - Vp	5,72	5,77	6,02	5,84
M	5,9	6	6,205	6,035

und die Summe durch die Anzahl aller gewerteten Epochen dividiert (Tab. 14).

Es wurden die Vigilanz-Indices für die erste, zweite/dritte, vierte/fünfte Nacht für jede Versuchsperson gesondert und dann für die beiden Gruppen von Versuchspersonen mit 5 mg und mit 10 mg Wirkstoff getrennt berechnet.

Die Auswertung ergab eine Erhöhung der Index-Zahlen in den Wirkstoff-Nächten gegenüber den Placebo-Nächten bei sechs von insgesamt acht Versuchspersonen.

Der Unterschied wird noch deutlicher, wenn man die beiden Personengruppen mit verschiedener Wirkstoffdosis vergleicht:

Die Differenz der Index-Werte von zweiter/dritter und vierter/fünfter Nacht ist bei 10 mg Wirkstoff eindeutig größer als bei 5 mg.

9. Dosis-Wirkungsbeziehung

Die Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung zeigte keine einheitlichen Unterschiede; das kann aber zum Teil daran liegen, daß bei den Gruppen von je vier Versuchspersonen ein unterschiedliches Ausgangsverhalten bestand, das die hypnotischen Effekte des Wirkstoffes beeinflusste.

Die Analyse der Gesamtschlafdauer, in der kein besonderer Effekt der Substanz zum Ausdruck kommt, zeigt, daß die vier Personen, die 5 mg erhielten, schon in den ersten, zweiten und dritten Nächten viel stärker vom gesamten Mittelwert abwichen und größere Differenzen boten, als die Personen, die 10 mg erhielten (Tab. 3 b). Das weist auf ein bestimmtes individuelles Ausgangsverhalten hin.

Die Dauer des ersten Schlafzyklus, in der der Effekt der Substanz gut zum Ausdruck kommt, zeigt dagegen bei der Dosis von 10 mg eine wesentlich größere Spanne der Dif-

Legende zu Abbildung 8:

Graphische Darstellung des Gesamtschlafes, des ersten Schlafzyklus und der REM-Perioden-Anteile bei den Versuchspersonen 1 - 8 an der gesamten Ableitungsdauer einer Nacht.



= Mittelwert der zweiten und dritten Nacht
(Placebo)



= Mittelwert der vierten und fünften Nacht
(Wirkstoff)

- a: Dauer des Gesamtschlafes in Minuten
- b: Anteile der REM-Perioden an der Gesamtschlaf-
 dauer in Prozent
- c: Dauer des ersten Schlafzyklus in Prozent
- d: Anteile der REM-Perioden am ersten Schlaf-
 zyklus in Prozent

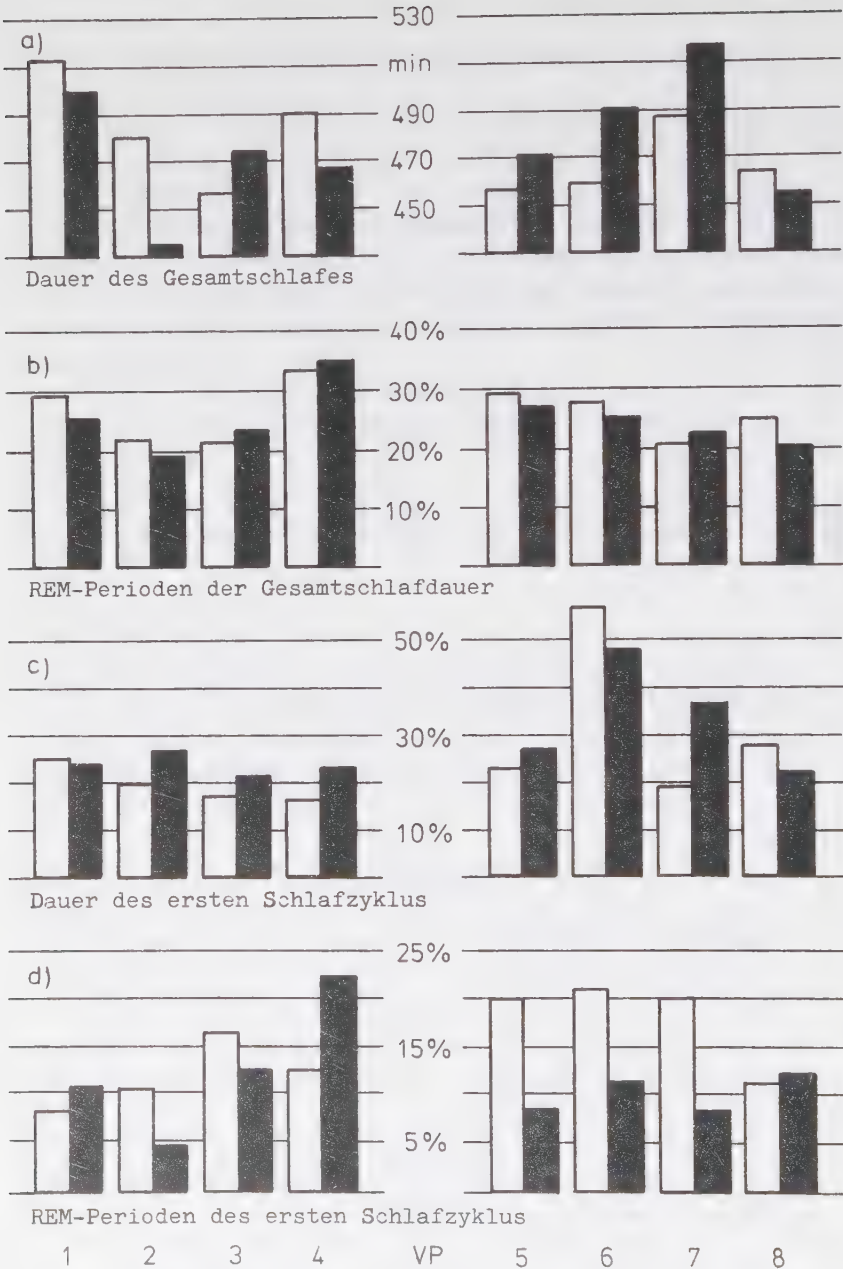


Abb. 8: Gesamtschlaf, erster Schlafzyklus und REM-Perioden

ferenzen vom Mittelwert als die Ergebnisse mit 5 mg (Tab. 5, Abb. 8 u. 9).

In der Verkürzung der REM-Perioden kommt die Wirkung der Substanz nur gering zum Ausdruck. Nach 10 mg war der Unterschied in der Gesamtdauer der REM-Perioden geringer ausgeprägt als nach 5 mg (Tab. 7, Abb. 8 u. 9).

In den prozentualen Anteilen der Stadien W, 1 und 2 - 4 kommen Effekte des Wirkstoffes gut zum Ausdruck. Nach 5 mg Wirkstoff war die Dauer der Stadien 2, 3 und 4 länger als nach 10 mg, was einer dosisabhängigen Wirkung zu widersprechen scheint. Es waren aber die Differenzen nach 10 mg wesentlich größer als nach 5 mg. Das stützt die Annahme einer dosisabhängigen Wirkung (Tab. 11) und führt zurück zu individuellen Unterschieden des Ausgangsverhaltens.

Die Einschlafzeiten sind bei den Versuchspersonen, die 5 mg erhielten, sowohl in den Nächten nach Placebo wie in denen nach Wirkstoff kürzer als bei den anderen Versuchspersonen, die 10 mg erhielten (Tab. 13). Das weist auf die individuellen Unterschiede zwischen den Gruppen hin. Die großen Differenzen zwischen der ersten Nacht und den nachfolgenden Nächten bei den Personen, die 5 mg erhielten, kann als Zeichen der eingetretenen Anpassung an die Untersuchungssituation gewertet werden, wenn in der ersten Nacht ängstliche Erwartung den Eintritt des Schlafes hinauszögerte und den Schlaf störte. Tatsächlich war die Mehrzahl dieser Versuchspersonen zum ersten Mal zu Nachtschlaf-Experimenten herangezogen worden, während bei der anderen Gruppe von Versuchspersonen, die 10 mg erhielten, drei Personen schon aus anderen Untersuchungen mit der Ableitungssituation vertraut waren. Bei diesen waren die Unterschiede zwischen der ersten

Legende zu Abbildung 9:

Graphische Darstellung des Gesamtschlafes, des ersten Schlafzyklus und der REM-Perioden-Anteile für die beiden Gruppen von Versuchspersonen mit 5 mg und 10 mg Wirkstoff an der gesamten Ableitungsdauer einer Nacht.

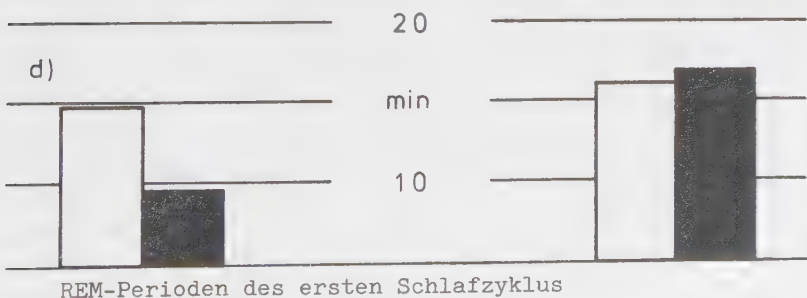
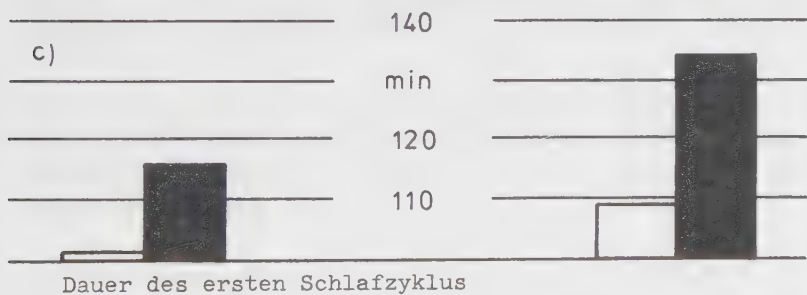
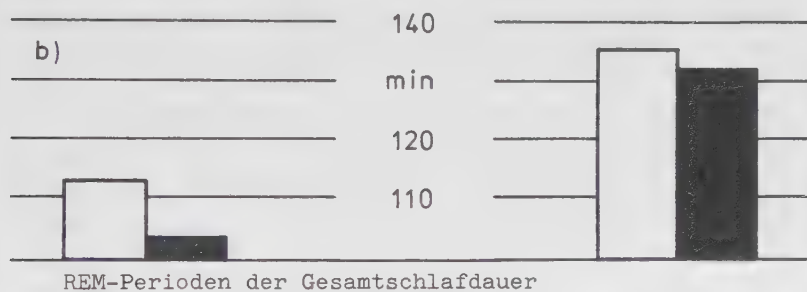
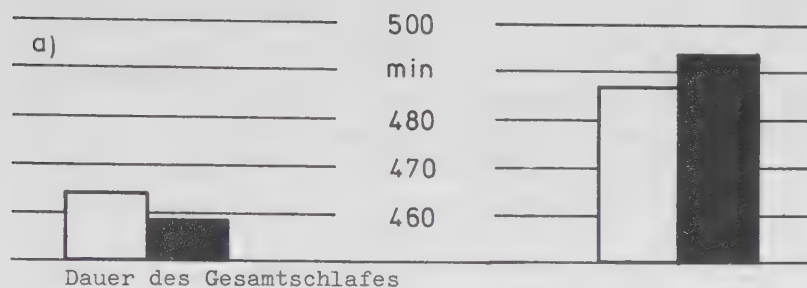


= Mittelwert der zweiten und dritten Nacht
(Placebo)



= Mittelwert der vierten und fünften Nacht
(Wirkstoff)

- a: Dauer des Gesamtschlafes in Minuten
- b: Anteile der REM-Perioden an der Gesamtschlaf-
dauer in Prozent
- c: Dauer des ersten Schlafzyklus in Prozent
- d: Anteile der REM-Perioden am ersten Schlaf-
zyklus in Prozent



5 mg

Wirkstoff

10 mg

Abb. 9: Gesamtschlaf, erster Schlafzyklus und REM-Perioden

und den nachfolgenden Nächten wesentlich geringer, dafür kamen aber bei ihnen größere Unterschiede zwischen den Nächten nach Placebo und denen nach Wirkstoff zum Vorschein. Das kann unter Berücksichtigung des Ausgangsverhaltens auf einen stärkeren sedierenden Effekt der größeren Dosis hinweisen.

Die Vigilanz-Indices der vierten/fünften Nacht liegen etwas höher als die Werte der zweiten/dritten Nacht. Der Unterschied läßt sich zwar auf dem statistischen Signifikanzniveau von 5 % nicht sichern, aber es läßt eine dosisabhängige Wirkung vermuten, wenn man die deutlich größeren Differenzen nach 10 mg Mepiprazol mit denen nach 5 mg vergleicht (Tab. 14).

V. DISKUSSION

Anhand der Beobachtungen kann festgestellt werden, daß es Unterschiede gibt, die bei der geringen Anzahl von Versuchspersonen und kontrollierten Nächten nicht das Ausmaß statistischer Signifikanz auf dem 5 %-Niveau erreichen. Wir können aber von Erfahrungen mit dem lang-jährigen Gebrauch dieser Art von Vigilanzbestimmungen und Histogrammen (Vigilo-Somnogrammen) ausgehen und folgende Beobachtungen heranziehen:

Der bemerkenswerteste Unterschied besteht in den ersten Schlafzyklen. Sie werden im Mittel um mehr als 20 Minuten verlängert und zeigen nach Wirkstoff geringere, rasch ablaufende Schwankungen als nach Placebo und erscheinen dadurch in ihrem Verlauf ausgeglichener. Die Vermehrung der Anteile von Stadien des mittleren und tiefen Schlafes bewirkt, daß der erste Schlafzyklus nach Wirkstoff tiefer erscheint als nach Placebo.

Die Verlängerung des ersten Non-REM-Zyklus im Verein mit den größeren Anteilen tiefer Schlafstadien an diesem Zyklus bewirkt eine geringe Verkürzung der unmittelbar nachfolgenden REM-Periode.

Offenbar kommt es aber zu kompensatorischen Gegenregulationen in den nachfolgenden Schlafstadien, die durch die Verlängerung und Vertiefung des ersten Non-REM-Zyklus etwas verkürzt werden. Dadurch erscheint die Gesamtschlafdauer nicht wesentlich verändert.

Überdies scheint es zwischen den nachfolgenden Non-REM-Zyklen zu einer leichten Zunahme eingeschalteter Weckreaktionen zu kommen. Daraus ergibt sich in den Gesamtanteilen der Wachperioden eine geringfügige Zunahme.

Diese Beobachtungen decken sich weitgehend mit denen von OSWALD und LEWIS (1972), die keine Einflüsse des Wirkstoffes auf die Gesamtschlafdauer, die Einschlafzeiten und auf die Weckreaktionen feststellen konnten.

Die geringe Abnahme der Gesamtanteile des REM-Schlafes, die auch OSWALD am auffälligsten zu Beginn der Nacht fand, stellt ein in beiden Untersuchungen übereinstimmendes Beobachtungsergebnis dar.

Abweichend von den Untersuchungen von OSWALD kommt in den vorliegenden Untersuchungsergebnissen eine Veränderung des ersten Schlafzyklus deutlich zum Ausdruck. Allerdings scheint OSWALD der besonderen Beobachtung der ersten Schlafzyklen keine getrennte Analyse gewidmet zu haben.

Wir kommen daher zu der Feststellung, daß der Wirkstoff einen geringen sedierenden oder hypnotischen Effekt entfaltet, der während der Ablaufzeit des ersten Schlafzyklus sein Maximum erreicht. Das steht mit den anderen Voruntersuchungen vom Wirkungseintritt der Substanzen nach etwa 30 Minuten und einer deutlich erkennbaren klinischen Wirkung mit Schläfrigkeitsneigung, etwa 70 Minuten nach Einnahme der Substanz (RENNEKAMP und LÜCKER, 1971), in Einklang. Unsere Versuchspersonen hatten die Substanz 60 Minuten vor dem Zubettgehen per os erhalten. Der Effekt des Wirkstoffes scheint sich über die Ablaufsdauer des ersten Schlafzyklus, somit etwa bis zum Ablauf der dritten bis vierten Stunde nach Einnahme des Mittels zu erstrecken. Auch das scheint den früheren Untersuchungsergebnissen über ein Konzentrationsmaximum der Substanz zwischen drei und vier Stunden nach Applikation (RENNEKAMP und LÜCKER, 1971) zu entsprechen.

Wir können aus der Übereinstimmung dieser Beobachtungen schließen, daß ein sedierender oder hypnotischer Effekt von Mepiprazol etwa drei bis vier Stunden nach Gabe per os anhält.

Eine Dosis-Wirkungsbeziehung kommt nur in jenen Meßgrößen zum Ausdruck, in denen sich der Effekt der Substanz gut manifestiert, d.h. in der Dauer des ersten Zyklus, in den Anteilen der tiefen Schlafstadien und in den Einschlafzeiten. In allen übrigen Meßgrößen überwiegen die Einflüsse individueller Unterschiede. Der Zufall hat dazu geführt, daß von den vier Versuchspersonen, die 10 mg Wirkstoff erhielten, drei bereits aus früheren Untersuchungen mit der Ableitungssituation gut vertraut waren und infolgedessen in der ersten Nacht weniger durch Erwartungs- oder Bereitschafts-Reaktionen am Einschlafen gehindert waren.

Es ist eine banale Beobachtung, daß wir bei Störungen des ersten Schlafzyklus und unseres Einschlafens am Morgen bisweilen nur sehr schwer erwachen und offenbar zu einem Nachholen des Defizits gezwungen sind, wogegen bei einem raschen Einschlafen und einem tiefen ersten Schlafzyklus wir zumeist am Morgen etwas früher und gut erholt erwachen. Diese Kompensationsmechanismen müssen auch beim Untersuchen von Hypnotika berücksichtigt werden. Sie kommen nur in den ersten und zweiten Zyklen klar zum Ausdruck, werden bei der Beurteilung der Gesamtschlafdauer dagegen ausgemittelt.

Vielleicht wäre es besser, Schlafuntersuchungen mit Substanzen, deren Wirkung nicht länger als zwei bis vier Stunden anhalten dürfte, zuerst immer an einer größeren Anzahl von Versuchspersonen mit einer Stunde dauernden Ableitung untertags auszuführen als mit langwierigen Nachschlafuntersuchungen an wenigen Versuchspersonen. Da bei

diesem Vorgehen der Fehler der kleinen Zahl zu keinen statistisch relevanten Signifikanzen führt und sowohl das individuelle Ausgangsverhalten als auch der Effekt der ersten Nacht und andere Faktoren das Resultat verfälschen - wobei keine befriedigende Berechnung der Unterschiede zwischen den ersten und den anderen Zyklen erfolgen kann, da die einzelnen Zyklen oft nicht genügend voneinander zu trennen sind - ist das Standardisieren der Bedingungen schwieriger als bei den Ableitungen untertags zu bestimmten, einheitlichen Tageszeiten und streng eingehaltenen, gleichbleibenden Ableitungsbedingungen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Acht gesunde, männliche Versuchspersonen im Alter von 21 bis 35 Jahren wurden in fünf aufeinanderfolgenden Nächten polygraphisch kontrolliert.
2. In der Anordnung eines doppelten Blindversuches erhielten die Versuchspersonen in den ersten drei Nächten Placebo, in der vierten und fünften Nacht 5 bzw. 10 mg Mepiprazol.
3. Die Vergleiche der Nachtschlaf-Verläufe der zweiten und dritten Nacht (Placebo) und der vierten und fünften Nacht (Wirkstoff) zeigen geringe Unterschiede, die sich bei statistischer Berechnung allerdings nicht auf dem 5 %-Niveau sichern ließen.

Diese Unterschiede betreffen in erster Linie

- a) eine Verlängerung, eine Vertiefung und ausgeglichene Ablaufsfolge mit geringeren raschen Schwankungen des ersten Schlafzyklus,

- b) eine geringe Verkürzung der ersten REM-Periode,
- c) eine merkliche Verkürzung der Einschlafzeiten.

Nennenswerte Veränderungen der Gesamtschlafdauer oder der gesamten Anteile von Non-REM- und REM-Perioden waren nicht feststellbar. Es entspricht aber unserer Erfahrung, daß bei Veränderungen des ersten Schlafzyklus durch Hypnotika, deren Wirkung nicht länger als drei bis vier Stunden anhält, die Veränderungen in den nachfolgenden Schlafzyklen kompensiert werden.

- 4. Trotz fehlender Signifikanz der einzelnen Meßgrößen weisen die Beobachtungen auf einen geringen, sedierenden oder hypnotischen Effekt von Mepiprazol, der in den ersten zwei bis vier Stunden des Nachtschlafes abläuft.
- 5. Es bestehen geringe, dosisabhängige Unterschiede in einigen Meßgrößen, in denen der Effekt der Substanz gut zum Ausdruck kommt.

VII. LITERATUR

1. Aschoff, J.: Circadiane Periodik als Grundlage des Schlaf-Wach-Rhythmus. In: Ermüdung, Schlaf, Traum. Ed. W. Baust, S. 59 - 98, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1970).
2. Baust, W.: Die Phänomenologie des Schlafes. In: Ermüdung, Schlaf, Traum. Ed. Baust, S. 99 - 144, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1970).
3. Berlucchi, G.: Mechanismen von Schlafen und Wachen. In: Ermüdung, Schlaf, Traum. Ed. W. Baust, S. 145 - 203, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart (1970).
4. Caspers, H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG (mit Diskussion). In: Klinische Elektroencephalographie. Ed. R. Janzen, S. 4 - 38, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1961).
5. Dirscherl, Th.: Bestimmung des Wachheitsgrades nach Placebo. Inaug.-Diss. München (1971).
6. Documenta Geigy: Wissenschaftliche Tabellen, 128, 146 - 166. Ciba Geigy, Basel (1968).
7. Finkh, R.,
Kugler, J.: Eignung verschiedener Mittel für das Schlaf-EEG. Arzneimittelforschung (Drug. Res.) 14, 969 - 972 (1964).

8. Fischgold, H., Das Elektroencephalogramm. Thieme-Dryfus-Brisac, C.: Verlag, Stuttgart (1968).
9. Freud, S.: Die Traumdeutung (1899), Gesammelte Werke Band II u. III. Fischer-Verlag, Frankfurt a. Main, 4. Aufl. (1968).
10. Gibbs, F. A., Atlas of elektroencephalographie,
Gibbs, E. L.: Band 1. Cambridge, Massachusetts (1950).
11. Gibbs, F. A., EEG. Klinische Erfahrungen, Möglich-
Gibbs, E. L.: keiten und Grenzen. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1971).
12. Hernandez-Peon, R.: Die neuralen Grundlagen des Schlafes.
Arzneimittelforschung 15, 1099 - 1118
(1965).
13. Jouvett, M.: Neurophysiologische Mechanismen im
Schlaf. In: Der Schlaf. Ed. U. J.
Jovanovic, Barth-Verlag, München (1969).
14. Jovanovic, U. J.: Der Schlaf. Neurophysiologische Aspekte.
J. A. Barth, München (1969).
15. Kaumeyer, S., Klinisch-pharmakologische Untersuchungen
Lücker, P.: mit der Substanz EMD 16 - 923. Human-
pharmakologisches Zentrum 7/71, Darmstadt,
Mai 1971.
16. Kugler, J.: Elektroenzephalographie in Klinik und
Praxis, 2. Aufl., Thieme-Verlag,
Stuttgart (1966).

17. Kugler, J.: Probleme der elektroencephalographischen Schlafdeskription. In: Der Schlaf. S. 31 - 39, siehe (14).
18. Kugler, J.,
Doenicke, A.: Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. In: Sleep mechanismus. S. 178 - 182, Progress in Brain Research, Ed. Akert, Bally, Schadé, Band 18, Amsterdam (1965).
19. Laub, M.: Muskuläre Aktivität und EEG im Nachtschlaf. Inaug.-Diss. München (1974).
20. Legewe, H.,
Lienert, G. A.: Schlafphasen und Schlafmotorik bei verschiedenen Schlafmitteln, Madrid (1966), S. 38 - 44. Excerpta med. Foundation, Hofmann LaRoche (1966).
21. Lückner, P.: Zur Pharmakokinetik des H 4007-(EMD 16 - 923). Klinische Untersuchungen. Laboratorium für Human-Pharmakokinetik 2/70, Darmstadt, Sept. 1970.
22. Matussek, N.: Biochemie des Schlafes. In: Ermüdung, Schlaf, Traum, S. 205 - 216.
23. Monnier, M.: Biochemische, pharmakologische und humorale Aspekte des Schlaf-Wachseins. In: Der Schlaf, siehe (14).
24. Müller, L. R.: Über den Schlaf. Studien über Ermüdung, Schlaf und Traum, über Erholung, über Schlafstörungen und deren Behandlung. Urban & Schwarzenberg Verlag, München (1948).

25. Munoz, J. G.,
Levitas, A.: Über den durch Medikamente und Placebo hervorgerufenen Schlaf. Arzneimittelforschung 15, 1118 - 1125 (1965).
26. Oswald, I.,
Lewis, S. A.: Report for Merck on Sleep Study of EMD 16 - 923. Dept. of Psychiat., Univ. of Edinburgh, Juli 1972.
27. Pieri, D.,
Hürlimann, A.: Zur Pharmakologie des Schlafes. Arzneimittelforschung 15, 1126 - 1133 (1965).
28. Rennekamp, H.,
Lücker, P.: Zur Pharmakokinetik der Substanz EMD 16 - 923. Klinisch-pharmakologische Untersuchung zur Bioavailability einer Dragee-Zubereitung. Humanpharmakologisches Zentrum, 12/71, Darmstadt, Juni 1971.
29. Rennekamp, H.,
Lücker, P.: Klinisch-pharmakologische Untersuchungen zur Substanz EMD 16 - 923. Orale Resorption aus einer Tropflösung. Humanpharmakologisches Zentrum, 16/71, Darmstadt, Juli 1971.
30. Sattes, H.: Kriterien der Beurteilung eines neuen Schlafmittels. Ars. Med. (Liestal) 8, 545 (1964).
31. Wöhlisch, E.: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes. In: Über den Schlaf. L. R. Müller, Urban & Schwarzenberg Verlag, München (1948).
32. Wurmbach, H.: Zur Frage der teratogenen Wirkung von Schlafmitteln. Deutsche Ärztes., 48, 2655 - 2662 (1965).

33. Zwickl, A.: Herzschlagfrequenz, Atemfrequenz und Körpertemperatur im natürlichen Nachtschlaf und unter dem Einfluß von Mepiprazol. Inaug.-Diss. München (1976).

Lebenslauf

Geboren am 21.11.1944 in Budapest, Ungarn, als Tochter
des Röntgenchefarztes Dr. Dezsö Durkó und seiner Ehefrau
Sarolta, geb. Kurz, Lehrerin.

1950 - 1958	Volksschule
1958 - 1962	Humanistisches Gymnasium Budapest
1963 - 1966	Studium von Russisch und Geschichte in Budapest
1967 - 1973	Studium der Zahnmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität München
25.7.1973	Zahnärztliche Prüfung
Sept. 1973 - März 1974	Arbeit an der Dissertation
April 1974 - März 1976	Assistenzärztin in einer zahnärztlichen Praxis

seit April 1976 nicht mehr berufstätig.

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, die Auswertung der elektroencephalographischen Kurven, für die Ratschläge und Anregungen.

Mein weiterer Dank gebührt Frau M. Laub, die mir viel Arbeit abgenommen und manchen guten Rat für die technische Durchführung meiner Arbeit gegeben hat.

